Edgar F. Cyriax

ISTITUTO BATTERIOLOGICO E SIEROTERAPICO MUNICIPALE DI MILANO

EFFETTI DELLA FATICA MUSCOLARE

SULLA

IMMUNITÀ ANTIDIFTERICA

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

Dott. CARLO CENI

Dal Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia.
Comunicazione fatta nella Seduta del 31 Maggio 1895.

PAVIA
PREMIATA TIPOGRAFIA FRATELLI FUSI
1895.

22500654832

ISTITUTO BATTERIOLOGICO E SIEROTERAPICO MUNICIPALE DI MILANO

EFFETTI DELLA FATICA MUSCOLARE

SULLA

IMMUNITÀ ANTIDIFTERICA

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

Dott. CARLO CENI

Dal Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia.
Comunicazione fatta nella Seduta del 31 Maggio 1895.

PAVIA
PREMIATA TIPOGRAFIA FRATELLI FUSI
1895.

WELLCOME
LIBRARY
INSTITUTE

30820
Oper Bb

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY
Coll. [illegible]
Coll. Form
No. WE 500
1895
C 39 e

ISTITUTO BATTERIOLOGICO E SIEROTERAPICO MUNICIPALE DI MILANO

EFFETTI DELLA FATICA MUSCOLARE SULL' IMMUNITÀ ANTIDIFTERICA (1)

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

Dott. CARLO CENI

Riprendendo le mie ricerche sugli effetti che può avere la *fatica muscolare* nell'aumentare o diminuire la predisposizione dell'organismo animale a contrarre le malattie infettive, tentai ora di studiare la questione direttamente dal punto di vista dell'immunità stessa degli animali, attenendomi strettamente al concetto che noi abbiamo oggi di questa, dopo i recenti progressi compiuti in modo speciale per opera di Behring, Aronson, Brieger, Kitasato, Wassermann, Fränkel, Wernike, Roux, Jersin ecc.

Mio scopo non fu quindi nè di studiare le modificazioni che può indurre la fatica muscolare nel potere battericida del sangue, come già ebbi ad esporre in una mia precedente memoria (2), nè di sperimentare gli effetti di questa sulle condizioni dell'organismo favorevoli o sfavorevoli allo sviluppo dei germi, come ebbero a fare Charrin e Roger (3); ma fu bensì di vedere la diretta influenza che

(1) Comunicazione fatta alla Società Medico-Chirurgica di Pavia il 31 maggio 1895.

(2) Ceni — Giornale Internazionale delle Scienze Mediche. — Anno XV; 1893.

(3) Charrin et Roger — Semaine médicale 1890 N. 4. Société de biologia, Seance du 19 janvier.

può avere la fatica sulle condizioni d'immunità di un animale, studiandone le possibili modificazioni che questa può indurre in quel valore antitossico che viene conferito al siero di un animale, reso immune contro una data malattia.

Per questo mi son valso di cavalli dell' istituto già resi immuni alla difterite; anzi tutto, perchè su questi animali riusciva più facile e più razionale che su altri, un simile ordine di ricerche e in secondo luogo, perchè in tal modo mi si offriva l' opportunità di studiare nei suoi particolari un quesito scientifico-pratico dei più interessanti della giornata.

Al collega dottor De-Martini ed al veterinario dottor Guzzoni, che mi furono di non lieve aiuto in queste esperienze, sento qui anzi tutto il dovere d' esprimere i sensi della mia più viva riconoscenza.

Le esperienze furono fatte specialmente sopra due cavalli sottoposti al trattamento d' immunizzazione fin dal Novembre scorso e che già da circa tre mesi fornivano un siero, il quale costantemente si mantenne, nel primo di 60 unità immunizzanti e nel secondo di 100. Una parte delle esperienze poi, avendo dato in questi due primi cavalli risultati non sempre concordi, come si vedrà più avanti, furono ripetute su altri due cavalli.

Sul primo di questi cavalli che, non corrispondendo alle esigenze dell' istituto, doveva esser sostituito, rivolsi in modo speciale le mie ricerche, assoggettandolo, come vedremo, successivamente a diverso genere di lavoro, dal più lieve ed innocuo al più duro e debilitante; ciò che in tutto non potei fare col secondo cavallo che fornisce tuttora siero all' istituto.

Dalle variazioni del potere antitossico presentate dal sangue estratto con piccoli salassi di prova nei diversi periodi, prima e dopo il lavoro a cui gli animali venivano sottoposti, mi credetti autorizzato a dedurre gli effetti

della fatica muscolare sulle condizioni d'immunità di questi animali contro la difterite.

Ecco ora in breve a qual genere di lavoro furono sottoposti gli animali e da quali criteri generali son partito per dedurne, in modo approssimativo, il grado di fatica.

Partendo prima di tutto dal principio, che gli effetti della *fatica muscolare* anche fisiologicamente son ben diversi sull'organismo, secondo il genere di lavoro e secondo la durata del lavoro stesso in rapporto colla costituzione fisica dell'animale e più ancora in rapporto cogli intervalli di riposo concessi all'animale; così mantenendo presso a che invariata e costante la razione dell'animale e continuando come prima le iniezioni di tossina, sperimentai nei cavalli i varii generi di fatica, sottoponendoli successivamente ai seguenti sistemi di lavoro muscolare, ben diversi tra di loro:

I. *Semplice esercizio muscolare.* Per questo sottoposi gli animali ad un lieve lavoro giornaliero e di breve durata abituandoli gradatamente, in modo che non riuscisse in nessuna maniera dannoso alle loro condizioni fisiche in genere; per cui i cavalli, montati da apposita persona, vennero per un periodo di circa un mese consecutivo obbligati tutti i giorni a fare delle passeggiate per nulla affatto faticose, nelle quali si faceva lor compiere in media circa sei chilometri all'ora. Il massimo della durata di queste passeggiate fu di due ore; in tutto il resto della giornata l'animale rimaneva in assoluto riposo.

Durante questo primo periodo si praticarono agli animali due salassi di prova: uno dopo 15 giorni il trattamento e l'altro alla fine del trattamento stesso.

II. *Esercizio muscolare violento,* capace di indurre rapidi e forti perturbazioni nell'organismo in genere. Per questo gli animali vennero sottoposti ad un lavoro forzato di varia durata in diversi giorni consecutivi, inter-

calati da intervalli di riposo più che sufficiente, per permettere all'animale di volta in volta il completo ripristinamento delle condizioni fisiche generali. Il lavoro consisteva in vere corse forzate e di resistenza, nelle quali si facea compiere al cavallo 10 chilometri l'ora in media; il minimo della durata di queste corse fu di un' ora ed il massimo di quattro, con breve intervallo di riposo.

In ciascuna di queste esperienze, che venivano fatte ad intervalli di 3-4 giorni di assoluto riposo, si praticava un salasso di prova al momento della partenza ed un secondo all' arrivo.

III. *Lavoro debilitante.* A questo scopo i cavalli furono sottoposti ad un lavoro pesante e di lunga durata per più giorni consecutivi, senza concedere loro il necessario riposo, proporzionato al lavoro giornaliero ; il che, ottenevo facendoli lavorare in campagna per circa 7-8 ore in media al giorno (1). Il primo cavallo lavorò in tal modo 25 giorni consecutivi, il secondo 15 soltanto. In questo caso si praticavano agli animali salassi di prova prima che venissero sottoposti ad un tale trattamento, durante il trattamento stesso e dopo.

Durante questi diversi trattamenti per poterne avere, almeno in via approssimativa, un concetto del grado della fatica sopportata e dei suoi effetti sull'organismo, i cavalli vennero tenuti in continua osservazione e si tenne conto delle condizioni generali che presentavano sia subito dopo il lavoro compiuto che negli intervalli di riposo (lo stato dell' esaurimento generale, respiro e temperatura) e in modo speciale delle oscillazioni del loro peso, che veniva fatto al mattino, possibilmente a digiuno.

Nel primo periodo i cavalli si mantennero costante-

(1) Per questo gli animali, affidandoli a persone di mia piena fiducia, venivano mandati in un paese vicino alla città e tenuti sotto la mia sorveglianza.

mente in florida condizione, il loro aspetto al ritorno della passeggiata era quasi normale, e presso a che normali erano il respiro e la temperatura. Gli animali in questi giorni rimasero di un peso, si può dire, costante.

Nel secondo periodo delle esperienze gli animali si presentarono ogni volta all' arrivo della corsa in condizioni abbastanza deplorevoli: abbattuti, trafelati dal sudore, occhi e narici iniettati, respiro ansante ed affannoso e temperatura elevata di 1° e $^1/_2$ circa più del normale. Ben presto però gli animali si rimettevano in condizioni di prima e il lor peso fatto 2-3 giorni dopo la corsa rimase ancora presso a che invariato.

Nel terzo periodo delle esperienze invece i cavalli, tanto, il primo, su cui mi fu possibile sperimentare più a lungo gli effetti della fatica debilitante, che il secondo, andarono man mano deperendo a vista d'occhio; in modo che il primo diminuì di 84 Kg. in peso nel periodo di 25 giorni, sebbene avesse sempre consumato la sua solita razione giornaliera, ed il secondo diminuì di 68 Kg. in 15 giorni (1).

Nelle tavole II, III e IV riassumo l' andamento generale del 1° cavallo in questi tre diversi trattamenti, il lavoro a cui fu sottoposto ed espongo il suo modo di reagire alle iniezioni di tossina e le relative variazioni riscontrate nel potere antitossico del sangue estratto nei diversi periodi.

Per meglio poter apprezzare questo andamento e in modo speciale la maniera di reagire alle iniezioni di tossina

(1) Durante questi periodi d' esperienza s'è continuato nel trattamento d'immunizzazione dei due cavalli nel modo presso a poco eguale a quello con cui si era proceduto prima, specialmente rispetto alla quantità della tossina iniettata nei diversi intervalli di tempo. Nel 1 cavallo, siccome dava reazioni abbastanza sensibili, in generale s'è sempre cercato di praticare l'iniezione solo quando l'animale discendeva a temperatura presso a che al normale.

durante questi periodi, come si deduce facilmente dalla temperatura presa al mattino ed alla sera, senza tener conto della natura, estenzione e durata dell'edema locale, faccio precedere nella tavola I l'andamento presentato dall'animale nell'immunizzazione, alcuni giorni prima che venisse sottoposto alla fatica.

Pei risultati ottenuti nel 2° cavallo in osservazione, per brevità mi limiterò in seguito ad un'esposizione per sommi capi.

Infine per quanto riguarda il metodo usato per valutare il potere antitossico del siero, detti in questo caso la preferenza a quello delle miscele di tossina e siero in proporzioni diverse e, a scopo di poter meglio apprezzare anche le minime differenze, mi son attenuto ad una tossina d'azione costante non molto attiva, capace di uccidere sicuramente in circa 60 ore una cavia del peso di 500 grammi alla dose di $^1/_{10}$ di cc.

TAVOLA I.ª

Modo di comportarsi nel trattamento d' immunizzazione e potere antitossico del siero del I cavallo negli ultimi giorni antecedenti all' esercizio muscolare semplice.

DATA	Iniezioni di tossina	TEMPERATURA		Potere antitossico del siero ed osservazioni
		Mattino	Sera	
7 Mar.	20 cc.	37, 9	39, 3	Peso del cavallo — Kg. 447. Le cavie vivono con edema con miscele a 1 : 400.
8		38, 6	38, 4	
9		38	38, 1	
10	20 »	37, 9	38, 9	
11		38, 4	38, 6	
12		38	38, 1	
13	20 »	38	39, 2	
14		38, 7	38, 6	
15		38, 1	38	
16	20 »	37, 8	38, 8	
17		38, 5	38, 4	
18		38, 2	38	
19	20 »	38	39, 4	
20		38, 8	39, 1	
21		38, 2	38, 1	
22		38	38, 1	Peso del cavallo — Kg. 448. Le cavie vivono con edema con miscele a 1 : 400.

*

TAVOLA II.ª

Modo di comportarsi nel trattamento d' immunizzazione e potere antitossico del siero del I cavallo durante l' esercizio muscolare semplice.

DATA	Iniezioni di tossina	TEMPERATURA		Durata della passeggiata	Potere antitossico del siero ed osservazioni
		Mattino	Sera		
23 Mar.	20 cc.	38, 1	38, 7	1/2 ora	Peso del cavallo — Kg. 448. Le cavie vivono con edema con miscele a 1 : 400.
24		38, 5	38, 2	» »	
25		38	38, 2	» »	
26	20 »	38	38, 4	» »	
27		38, 2	38, 2	3/4 d'ora	
28	20 »	37, 8	38	» »	
29		38, 2	38, 1	1 ora	
30		38, 1	38, 1	» »	
31	20 »	37, 9	38, 3	» »	
1 Apr.		38, 2	38, 1	» »	
2	20 »	37, 9	38, 2	» »	
3		38	38	» »	
4	30 »	38	38, 4	» »	Peso del cavallo — Kg. 450. Le cavie vivono senza edema con miscele a 1 : 400.
5		38, 1	38, 1	» »	
6	30 »	37, 8	38, 6	1 ora e 1/2	
7		38, 2	38, 1	» »	
8	30 »	37, 8	38	» »	
9		38, 3	38, 4	» »	
10		38, 2	38	» »	
11	30 »	37, 7	39	2 ore	
12		38, 2	38, 3	» »	
13		37, 9	37, 8	» »	
14	30 »	37, 8	38, 4	» »	
15		38	38, 1	» »	Peso del cavallo — Kg. 451. Le cavie vivono senza edema con miscele a 1 : 400,
16		37, 7	37, 9		

TAVOLA III.ª

Modo di comportarsi nel trattamento d' immunizzazione e potere antitossico del siero del I cavallo durante l' esercizio muscolare violento.

DATA	Iniezioni di tossina	TEMPERATURA		Durata della corsa	Potere antitossico del siero ed osservazioni
		Mattino	Sera		
17 Apr.		37, 8	38	1 ora e 1/2	*Salasso fatto alla partenza:* Le cavie vivono con miscele a 1 : 400, senza edema. *Salasso fatto all' arrivo:* idem.
18	30 cc.	37, 7	38, 3	Riposo	
19		38	38	»	
20	30 »	37, 8	38, 2	»	
21		8, 8	38, 1	»	*Salasso fatto alla partenza:* Le cavie vivono con miscele a 1 : 400, senza edema. *Salasso fatto all' arrivo:* Le cavie Vivono con miscele a 1 : 450, ma con edema.
22		37, 9	38	3 ore	
23	30 »	37, 6	38, 2	Riposo	
24		37. 9	38	»	
25	30 »	37, 7	38, 4	»	
26		38	38	»	*Salasso fatto alla partenza:* Le cavie vivono con miscele a 1 : 400, senza edema. *Salasso fatto all' arrivo;* Le cavie vivono con miscele a 1 : 450, senza edema.
27		38, 8	37, 9	4 ore	

TAVOLA IV.ª

Modo di comportarsi nel trattamento d' immunizzazione e potere antitossico del siero del I cavallo durante il lavoro debilitante.

DATA	Iniezioni di tossina	TEMPERATURA		Durata del lavoro	Potere antitossico del siero ed osservazioni
		Mattino	Sera		
28 Apr.		38, 5	38, 6	Riposo	
29		38, 3	38, 5	»	Peso del cavallo — Kg. 450. Le cavie vivono senza edema con miscele a 1 : 400.
30		38, 2	38	8 ore	
1 Mag.	30 cc.	37, 8	38	6 »	
2		37, 9	38, 1	7 »	
3		37. 9	38, 2	8 »	
4	30 »	37, 8	38, 3	7 »	
5		38	38, 1	8 »	
6		37, 6	38	8 »	
7	30 »	37, 6	38, 1	6 »	
8		37, 8	38	5 »	
9	30 »	37. 5	38, 3	6 »	
10		38	38	8 »	Peso del cavallo — Kg. 402. Le cavie vivone con edema con miscele a I : 300. » » vivono senza edema con miscele a 1 : 200.
11	30 »	37, 9	38, 5	9 »	
12		37, 9	38	8 »	
13		38	38, 2	7 »	
14	30 »	37, 8	38, 4	8 »	
15		38, 1	38, 1	8 »	
16	30 »	37, 8	38, 7	7 »	
17		38, 2	38, 1	8 »	
18		37, 9	38	8 »	
19	30 »	37, 7	38, 4	9 »	
20		38, 1	38, 2	7 »	
21	30 »	37, 9	38, 5	8 »	
22		38, 2	38, 3	9 »	Peso del cavallo — Kg. 366. Le cavie vivono con edema con miscele a 1 : 150. » » vivono senza edema con miscele a 1 : 100.
23		37, 9	38	4 »	
24		37, 7	37, 8	8 »	

Basta dare uno sguardo alle tavole qui sopra esposte, in cui riassumo i risultati delle ricerche fatte sul primo cavallo, per poter di già ammettere senz' altro, che rapporti di causalità e di effetto tra le condizioni d'immunità e la fatica muscolare possono esistere nell'organismo animale, nel modo più intimo e più manifesto di quello si sarebbe potuto supporre.

Le oscillazioni del valore specifico del siero avvenute a così brevi intervalli durante l'esercizio muscolare violento e più ancora quelle così accentuate che si ebbero in pochi giorni durante il lavoro debilitante di questo primo animale, credo infatti possano esser più che mai sufficienti per se stesse, a persuaderci di questa intimità di rapporti tra l' immunità antidifterica e la fatica muscolare; il che si può dedurre, almeno in parte, non solo dalle modificazioni che la fatica può indurre nel valore antitossico del siero dell' animale immunizzato, ma anche dell' influenza che esercita sull'organismo stesso nel renderlo più o meno sensibile a sopportare le iniezioni della tossina difterica.

È inutile ch' io qui mi fermi a lungo a far rilevare ora, come di pari passo alle modificazioni che si osservano nel valore del siero, sieno infatti avvenute, in seguito al trattamento a cui fu sottoposto questo cavallo, modificazioni abbastanza sensibili anche nel suo modo di reagire alle iniezioni di tossina. Basterà confrontare nelle tavole su esposte l'andamento della temperatura prima e durante i varii periodi di affaticamento, per farsi un'idea di questo e vedere come in genere il cavallo nei giorni in cui ha lavorato si sia mostrato meno sensibile alle iniezioni di tossina, le quali si poterono in seguito ripetere con più frequenza ed a dosi un poco più forti, senza produrre nell'animale quelle esagerate reazioni di prima.

Ad ogni modo su questo fatto secondario, per ora non voglio insistere oltre, molto più che a spiegarlo anche

altri fattori, per esempio un successivo e rapido adattamento al veleno, si potrebbero invocare in simile caso; sebbene, non sempre il modo di reagire dell' animale alle iniezioni tossiche sia in relazione col grado antitossico del siero che ci fornisce, come vedremo appunto in seguito al lavoro debilitante (Tav. IV), durante il quale l'animale, mentre ben tollera la tossina, ci dà invece un siero che va sempre più diminuendo del suo valore. Mi limiterò invece a far rilevare nei suoi particolari quanto a noi qui di più ci interessa, vale a dire le variazioni del valore antitossico del siero, che non possono esser messe in relazione che colla fatica muscolare sopportata dall' animale.

Anzi tutto, a proposito di questo, quello che ci colpisce, non è tanto il lento e lieve miglioramento che osserviamo nel valore specifico del siero in seguito ad un lungo poriodo di brevi passeggiate giornaliere, che vedesi nella Tav. II; ma bensì le rapide oscillazioni del valore di questo siero che si osservano in seguito a corse forzate e di resistenza e più ancora in seguito ad un lavoro eccessivo e debilitante, come vedesi dalle Tavole III e IV, dalle quali appunto appare chiaramente come nel primo caso il siero possa in poche ore aumentare del suo valore e diminuire rapidamente e in modo sensibile nel secondo.

Da questi fatti vediamo come non solo la fatica muscolare possa avere un' influenza diretta nel modificare le condizioni d'immunità d'un animale; ma vediamo più ancora che le modificazioni che essa può indurre nello stato d' immunità d'un animale sono di natura diversa ed opposta, strettamente in relazione colla natura della fatica stessa, o per meglio dire, in relazione coll' intensità e colla natura degli effetti che la fatica può indurre nell'organismo intero; almeno se vogliamo giudicare le cose dal modo con cui si è comportato il valore del siero del

nostro cavallo nelle diverse fasi del trattamento a cui fu sottomesso, molto più, come si vedrà più avanti, che risultati presso a che identici li abbiamo ottenuti anche sul secondo cavallo.

Migliora infatti, sebbene solo lievemente, il potere antitossico del siero nel I periodo delle esperienze, durante il quale l'animale sottoposto a brevi passeggiate non solo non peggiora nelle sue condizioni generali, ma, da quanto possiamo dedurre dall'aumento del suo peso specialmente, pare anzi che sia migliorato. Le cavie prima di questo trattamento vivevano ad iniezioni di miscele di siero e tossina in proporzioni di 1 : 400, ma con discreto edema; alla fine del trattamento invece vivono colla medesima miscela senza presentare tracce di edema.

Nella seconda fase di esperienze, quando cioè l'animale è sottoposto a corse sfrenate capaci di indurre forti perturbazioni negli atti vitali ed un esaurimento generale, ma temporaneo, vediamo che mentre il siero si mantiene di un valore presso a che costante se la corsa dura solamente un'ora, invece aumenta sensibilmente se questa si protrae a 3 ore e più ancora a 4 ore.

Col siero estratto subito dopo l'ultima corsa infatti, che fu appunto di 4 ore, le cavie vivono senza edema con miscele di tossina di 1 : 450, mentre col siero estratto prima della corsa vivono solo con miscele di 1 : 400. Il miglioramento del siero però in tal caso non si mantiene costante, giacchè salassato il cavallo tre giorni dopo, prima di sottoporlo al lavoro debilitante, il valore del siero era ridisceso presso a poco a quello di prima. Il peso dell'animale pure si mantenne, si può dire, in questo periodo invariato.

Vedremo poi come i risultati ottenuti da questo cavallo in seguito al lavoro muscolare violento, sieno d'un valore affatto relativo all'animale in discorso; non essendosi in nessun altro avverato un aumento apprezzabile nel valore del siero dietro corse forzate.

Nella terza fase delle esperienze invece le cose vanno diversamente. Infatti, vediamo che il cavallo sottoposto ad un lavoro debilitante per più giorni consecutivi senza il necessario riposo, mentre d'una parte presenta un progressivo e marcato deperimento generale, in modo che in 25 giorni diminuisce di 84 Kg. in peso; d'altra parte si osserva che il valore specifico del suo siero va di pari passo man mano peggiorando, così che a stento dopo 15 giorni di tale lavoro può salvare le cavie con miscele di tossina nelle proporzioni di 1 : 200 e dopo altri 10 giorni le cavie non sopravvivono che con miscele di 1 : 100.

Davanti a questi risultati abbastanza spiccati e persuasivi, credetti opportuno di non spingere più oltre l'esaurimento dell'animale, temendo anche qualche incidente disastroso; per cui, pur continuando le iniezioni di tossina ad un dipresso come prima, lasciai in seguito il cavallo in assoluto riposo per 15 giorni consecutivi a scopo di vedere se, cessato lo strapasso, questi potesse rimettersi nelle sue condizioni primitive e potesse poi il suo siero riacquistare quel valore specifico, almeno in parte, che aveva prima di sottoporlo alle su accennate esperienze.

Orbene, il cavallo, cessato il lavoro, andò man mano migliorando nel suo stato di nutrizione generale; così che dopo 15 giorni di assoluto riposo aumentò di 45 Kg. in peso e contemporaneamente il suo siero sembra sia pure andato man mano riacquistando il valore specifico perduto; in quanto che praticato un salasso alla fine di questo, ultimo periodo di riposo, si ebbe ancora un siero capace di salvare le cavie con miscele di tossina alla proporzione di 1 : 300.

Questi ultimi risultati oltre a dimostrare chiaramente che le condizioni d'immunità d'un animale, peggiorate in seguito ad un esaurimento progressivo e generale per esagerato lavoro, possano e abbastanza in breve tempo migliorare, riacquistando così il siero dell'animale il suo

valore antitossico presso a che eguale a quello che avea prima di andare in contro al su detto esaurimento generale; vengono per di più ad avvalorare i primi risultati, dimostrando chiaramente, che le modificazioni fin qui osservate nel valore del siero di questo cavallo debbano ritenersi esclusivamente legate alla natura e durata del lavoro muscolare eseguito dall'animale stesso; molto più che tali risultati vennero, almeno nella massima parte, pienamente confermati da quelli ottenuti sopra il secondo cavallo, sottomesso al medesimo trattamento sperimentale.

Il *secondo cavallo* infatti, già reso immune contro la difterite da parecchi mesi, come il primo, anzitutto obbligato per un dato periodo di tempo a compiere tutti i giorni piccole passeggiate di un'ora circa, si mantenne sempre in buone condizioni generali conservando un peso presso a che sempre costante di 600 Kg.; andò man mano migliorando nel modo di reagire alle iniezioni di tossina e dopo 22 giorni di tale esercizio muscolare per nulla affatto pesante, ci ha fornito un siero, il di cui valore antitossico era sensibilmente aumentato. Con questo siero le cavie ora sopravvissero e senza edema con miscele di tossina e siero nelle proporzioni di 1 : 650; mentre invece prima non sopravvivevano e costantemente con edema, che con miscele di 1 : 600.

Sottoposto però in seguito l'animale al lavoro muscolare violento, facendogli fare delle corse forzate di diversa durata, di 1, 2 e 3 ore consecutive, intercalate, come il solito, da due o tre giorni di assoluto riposo, sebbene in tutto questo periodo avesse presentato un'insolita indifferenza alle iniezioni di tossina mantenendosi sempre in floride condizioni; pure non si ebbe mai in questo caso ad osservare apprezzabili modificazioni di sorta alcuna nel valore del siero proveniente da salassi praticati nelle singole corse, sia al momento della partenza, che a quello dell'arrivo.

Infine, sottoposto il cavallo al lavoro debilitante, senza concedergli il necessario riposo giornaliero, questi andò man mano deperendo, finì presto per perdere l'appetito e l'energia abituale e, sebbene presentasse ancora una non comune tolleranza alle iniezioni di tossina, pure, dopo 15 giorni di lavoro, risalassato, ci fornì un siero di un valore assai ben inferiore a quello che ci avea dato costantemente prima. Con quest'ultimo siero infatti le cavie non sopravvissero che alle iniezioni di miscele con tossina alla proporzione di 1 : 300; mentre col siero di prima, come già vedemmo più sopra, le cavie sopravvivevano alle iniezioni di miscele 1 : 600. L'animale in questo ultimo periodo diminuì di circa 70 Kg. in peso.

Lasciato però in seguito anche questo cavallo in assoluto riposo, si notò ben presto un graduale miglioramento, sia nelle sue condizioni generali, che nel valore specifico del suo siero; in modo che dopo 20 giorni, tanto il suo peso, che il valore del siero raggiunsero le cifre presso a che di prima delle esperienze.

La concordanza dei risultati ottenuti con questi due cavalli è quindi tanto chiara, che non merita affatto di esser discussa, almeno per quello che riguarda i punti principali della questione; essendosi avuto in ambe due un sensibile aumento del valore del siero in seguito a piccole e modiche passeggiate giornaliere, compiute per più giorni di fila e una notevolissima diminuzione di questo valore in seguito a lavoro pesante, protratto a parecchi giorni con mancanza del necessario riposo.

Solo i risultati avuti nello studio dell'influenza che poteva avere sulle condizioni d'immunità l'esercizio muscolare violento e temporaneo, intercalato da lunghi intervalli di riposo, non s'accordano in tutto e per tutto nei due cavalli in discorso. E infatti osserviamo, che mentre il valore del siero nel secondo cavallo non ebbe mai a subire modificazione alcuna dietro corse forzate

di qualsiasi durata; nel primo cavallo invece questo fatto lo si osserva solamente nella corsa di breve durata di 1 ora e $^1/_2$ mentre in seguito alle corse di 3, 4 ore consecutive si ebbe a notare un sensibile aumento nel valore del siero stesso.

Questi ultimi risultati poco concordi tra di loro mi spinsero a ripetere le esperienze su altri due cavalli pure già immunizzati; ai quali feci compiere appunto, colle solite norme, successivamente delle corse di 1, 2 e 3 ore.

Orbene, il siero dei salassi fatti prima e dopo la corsa, in un cavallo rimase sempre di un valore costante; mentre nell'altro cavallo ebbi sempre ad osservare una sensibile diminuzione nel valore del siero estratto dopo la corsa di fronte a quello estratto prima della corsa stessa, ma questo esclusivamente, dopo la corsa di 3 ore. Col siero estratto infatti dal salasso fatto a questo ultimo cavallo prima della corsa sopravvissero le cavie con iniezioni di miscele a 1 : 1000 e col siero del salasso fatto dopo la corsa di 3 ore non sopravvissero che ad iniezioni di miscele a 1 : 850.

Anche in questo caso però dietro il riposo di alcuni giorni dell'animale, il valore del siero riacquistò in breve il grado di prima.

Considerazioni.

Date queste marcate e costanti modificazioni del potere antitossico del siero dei nostri cavalli in osservazione, sebbene nelle condizioni attuali delle nostre conoscenze sul vero meccanesimo dell'immunità e sulla natura dell'antitossina, più che indagarne le intime ragioni di tali reperti, noi dovremmo accontentarsi di constatarne l'esistenza; tuttavia, davanti a fatti di tanta importanza, credo non del tutto inopportuno di ricercare in essi un contributo di considerazioni, che forse potranno fornire

la chiave per la soluzione di un quesito, che così altamente sembrami interessare la questione dell'immunità.

Per studiare a rendersi ragione dei fatti da noi qui sopra esposti, riguardanti l'influenza che può avere la fatica muscolare sulle condizioni d'immunità degli animali contro la difterite, sarà necessario anzi tutto richiamare la nostra attenzione sui fenomeni in genere e sulle *modificazioni bio-chimiche* che la *fatica può indurre sia negli elementi del tessuto muscolare, che nell'organismo intero*, e in secondo luogo ricordare, come appunto disse Metschnikoff all'ultimo congresso d'Igiene di Budapesth (1), che oggi *bisogna considerare l'immunità nè più nè meno che un risultato d'un' attività cellulare.*

Non è qui certo il caso ch'io mi fermi sui particolari dei diversi fenomeni locali e generali, che la fatica può indurre negli elementi dell'organismo, nè tanto meno sulle varie teorie ascogitate per dar fondamento al concetto, che l'immunità debbasi ora ritenere quale risultato di una speciale attività cellulare. Basterà, credo, d'aver ricordato queste questioni, per poter senz'altro ammettere anche teoricamente, che tra la fatica muscolare e lo stato d'immunità d'un animale, vi debbano esistere degli intimi rapporti di causalità e di effetti più o meno duraturi, ai quali si dovrà ricorrere per rendersi ragione delle modificazioni osservate nel valore specifico del siero dei nostri cavalli. Per cui non dovrà sembrare audace il supporre, che quella speciale attività cellulare con cui si esplica l'immunità possa essere modificata dalla fatica e modificata in modo diverso secondo il grado e la natura della fatica stessa e più ancora secondo gli effetti che questa può indurre nell'organismo in genere. Così si potrebbe spiegare come ad un miglioramento delle condizioni generali dell'animale in seguito ad una fatica moderata,

(1) Annales Pastur. N. 10, 1894.

sussegua un aumento del valore antitossico del siero e come invece nel caso contrario, cioè ad un esaurimento progressivo e costante nell'organismo per effetto d'una fatica debilitante, sussegua una progressiva e costante diminuzione del valore antitossico del siero stesso.

Senza spingersi troppo nel campo delle ipotesi, noi siamo qui davanti certo a fenomeni che dimostrano ancora una volta ed in modo manifesto, come lo stato di refrattarietà ad una data malattia infettiva costituisce per gli animali un fatto che sta in relazione, più di quello che si crede, colle differenti condizioni fisiologiche e patologiche sia di ordine esterno, che interno, nelle quali l'individuo si può trovare. I risultati delle presenti ricerche sui cavalli, verrebbero a dimostrare appunto come la fatica muscolare può agire in senso favorevole o sfavorevole nel modificare la resistenza dell'organismo alla difterite, secondo che la fatica stessa si esplica o no sull'organismo animale come una causa debilitante; confermando così, almeno in parte, le ricerche di Charrin e Roger (1) che hanno dimostrato pel carbonchio sintomatico l'influenza favorevole della fatica; non che le osservazioni di Solonieff, che mostrò come la fatica nel cavallo diminuisce la sua resistenza alla morva e al carbonchio e quelle ancora di Kelsch (2), che ha messo in rilievo l'eccesso del lavoro imposto ai soldati nell'eziologia delle infezioni.

Gli effetti favorevoli o sfavorevoli della fatica sullo stato di refrattarietà dell'organismo alla difterite non si avverano però in modo tanto rapido, come si potrebbe supporre. Essi sono lenti e progressivi e noi li dobbiamo ritenere più in rapporto colla durata, che coll'intensità

(1) Loc. cit.

(2) S. Bernheim: *Immunisation et sérumthérapie.* — Maloine, Paris 1895.

della fatica sopportata dall'animale. Il fatto, che le modificazioni nel valore specifico del siero dei nostri cavalli si ebbero a constatare in modo costante solo nei casi in cui i cavalli vennero sottoposti, sia al semplice esercizio muscolare, che al lavoro debilitante, ma per parecchi giorni consecutivi; parla in questo senso.

L' esercizio muscolare temporaneo invece, vale a dire intercalato dal necessario riposo pel ripristinamento delle forze perdute dall'animale, per quanto sia violento ed eccessivo, come può esser di una corsa di più ore e capace, se vogliamo, anche di indurre sensibili perturbazioni negli atti vitali dell'organismo, ben poca influenza può avere nel modificare lo stato di refrattarietà di un animale alla difterite; almeno se vogliamo giudicare le cose dai risultati delle nostre numerose esperienze. Su quattro cavalli infatti, sottoposti successivamente a corse di 1, 2, 3 e 4 ore di seguito, in soli due casi ebbi ad osservare apprezzabili modificazioni nel valore specifico del lor siero, dietro la fatica eccessiva sopportata ed anche in questi due casi le modificazioni si avverarono solo quando la corsa era stata spinta a 3-4 ore. Questi due risultati positivi, per mio conto costituiscono dei fatti così isolati, che non credo per ora opportuno trarne delle deduzioni d' indole generale; molto più che la modificazione osservata fu di natura così diversa ed opposta, aumento in uno e diminuzione nell' altro, che non saprei spiegarla se non, in modo affatto ipotetico, mettendola in rapporto con qualche intima e ben diversa condizione fisio-patologica dell' animale stesso. Forse ulteriori ricerche potranno meglio delucidare anche quest' ultimo punto della questione che ci siamo proposti qui di trattare, al quale per ora a me basti di aver accennato per far meglio rilevare il modo lento e progressivo con cui la fatica può influire su quella speciale attività cellulare con cui s'eplica l'immunità verso una data malattia e quindi anche il suo

modo lento di influire sulla proprietà antitossica che acquista il siero; il che riesce in perfetta opposizione col suo modo di influire su quell'altra proprietà del sangue da me studiata (1), che non ha nulla a che fare coll'immunità, cioè, sulla proprietà battericida, nella quale gli effetti della fatica muscolare si manifestano invece rapidamente.

Conclusioni.

Dai fatti esposti potremo dunque concludere:

1. La fatica muscolare in genere può influire sull'organismo animale modificandone lo stato d'immunità antidifterica.

La natura, l'intensità e la durata delle modificazioni che la fatica può indurre nell'immunità antidifterica sono in rapporto in modo speciale colla natura degli effetti (favorevoli o sfavorevoli), che la fatica stessa può indurre nelle condizioni generali dell'organismo e quindi in rapporto colla natura e colla durata del lavoro sostenuto dall'animale.

2. Il semplice esercizio muscolare, come è delle passeggiate, fatto modicamente, se continuato per più giorni, agisce aumentando, sebbene appena sensibilmente, il grado d'immunità antidifterica.

3. L'esercizio muscolare violento, come è della corsa, se susseguito dal riposo necessario per ripristinare le forze perdute, non può indurre apprezzabili modificazioni nello stato d'immunità antidifterica se non quando viene protratto molto a lungo, (tre o quattro ore di corsa nel cavallo).

4. Il lavoro muscolare pesante e protratto a lungo,

(1) Loc. cit.

il quale agisca come causa debilitante dell'organismo, specialmente per sproporzione tra il lavoro e il riposo giornaliero, induce ben presto una marcata e progressiva diminuzione del grado d'immunità antidifterica.

5. Le modificazioni in generale indotte dalla fatica muscolare nello stato d'immunità antidifterica non sono permanenti, ma temporanee; giacchè man mano scompaiono, se l'animale vien lasciato in riposo.